

Die Einleitung der Neuroleptanalgesie mit Propanidid (Epontol^R)

Bericht über 160 Narkosen

Peter Schelle

1972

Aus der Anästhesieabteilung

(Leiter: Dr.med. A. Schellenberger)
des Städtischen Krankenhauses Rosenheim
(Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.K.M.Bauer)

Die Einleitung der Neuroleptanalgesie mit Propanidid (Epontol^R)

Bericht über 160 Narkosen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Schelle

aus

Rosenheim

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. A.Doenicke

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. F.Holle

Dekan: Prof.Dr.med. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1972



INHALTSVERZEICHNIS

- A. Einleitung:
 - I. Geschichte und Entwicklung der Neuroleptanalgesie
 - II. Wesen der Neuroleptanalgesie
- B. Indikationen und Gegenindikationen zur Neuroleptanalgesie
- C. Problemstellung
- D. Pharmakologie der verwendeten Mittel
 - I. Chemie
 - II. Wirkung und Eigenschaften
 - III. Dosierung
 - IV. Abbau und Ausscheidung
- E. Durchführung der Neuroleptanalgesie
- F. Kasuistik
 - I. Krankengut
 - 1. Indikation und präoperative Diagnose
 - 2. Alters- und Geschlechtsverteilung
 - II. Operationsdauer
 - III. Narkosedauer
 - IV. Durchschnittlicher Verbrauch an Narkotika
- G. Ergebnisse und Diskussion
- H. Zusammenfassung
- I. Literatur

A. Einleitung

I. Geschichte und Entwicklung der Neuroleptanalgesie

Im Jahre 1959 wurde auf dem X. Französischen Anaesthesiekongreß erstmals von De Castro und Mundeleer (11) ein neuartiges Anaesthesieverfahren vorgestellt, das unter dem Namen Neuroleptanalgesie (NLA) bald auch im deutschen Schrifttum bekannt wurde. Hier haben unter anderen insbesondere Henschel, Doenicke et al, Gemperle erste klinisch-experimentelle Untersuchungsergebnisse mitgeteilt.
(17, 24, 25, 36)

Auf der Suche nach Substanzen, die im Gegensatz zu den herkömmlichen Narkotika möglichst nicht die Zellfunktionen des Gesamtorganismus hemmend oder gar schädigend beeinflussen und damit eine - wenn auch reversible - Intoxikation hervorrufen, war man auf hochpotente Pharmaka - sog. Neuroleptika und Analgetika - mit bisher unbekannt starker, sofort einsetzender und rasch wieder abklingender Wirkung - gestoßen. Sie greifen selektiv an subcorticalen Zentren - Thalamus, Hypothalamus, Formatio reticularis - an. (42)

Durch die kombinierte Anwendung dieser beiden Substanzgruppen war es möglich, eine starke Dämpfung des Vegetativums in Verbindung mit völliger Analgesie zu erzielen.

Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie von ihren Anfängen bis hin zu ihrer heute unbestrittenen festen Stellung unter den modernen Narkoseverfahren vollzog sich schrittweise in verschiedenen Phasen:

Janssen (42, 43, 44) hat zunächst umfangreiche pharmakologische Untersuchungen über die bei der NLA verwendeten Substanzen durchgeführt und damit die wichtigste Voraussetzung für Ihre klinische Anwendung geschaffen.

Nachdem das Prinzip der neuen Anaesthesiemethode inauguriert war, ging es darum, eine allgemein anwendbare Methode auszuarbeiten. Henschel (36, 37) entwickelte eine sog. Standardtechnik der NLA. Sie erlaubte es, in größerem Umfang vergleichende Untersuchungen über diese Narkoseform anzustellen.

Sodann wurden unter Berücksichtigung spezieller Eigenschaften und daraus resultierender Vorteile - Indikationen für die NLA erarbeitet. So berichteten zahlreiche Autoren, u.a. Henschel, Böhmert, Corssen, Schellenberger, Doenicke, Gürtner u.a. auf dem III. Bremer NLA Symposium 1966 über Erfahrungen, die sie in den verschiedenen operativen Disziplinen gemacht hatten. (6, 19, 38, 53, 58)

Hier zeigte sich, daß bereits eine breite Scala von Anwendungsmöglichkeiten für die NLA bestand.

Als derzeit letzter Schritt in der Entwicklung ist die Suche nach methodischen Varianten des Verfahrens, sowie nach einer Ausweitung des Indikationsektors - unter Berücksichtigung neuer pharmakologischer und pathophysiologischer Gesichtspunkte - anzusehen.

II. Wesen der Neuroleptanalgesie

Bei der NLA handelt es sich um ein Anaesthesieverfahren mit folgenden wesentlichen Prinzipien:

1. Intravenöse Applikation eines Neuroleptikums in Verbindung mit einem stark wirksamen Analgetikum, das nach Bedarf dosiert wird.
2. Zusätzliche Verwendung eines Lachgas-Sauerstoffgemisches, um eine oberflächliche Bewußtlosigkeit zu erzielen.
3. Im allgemeinen kontrollierte Ventilation (wegen der stark ausgeprägten atemdepressorischen Wirkung des hochpotenten Analgetikums).
4. Muskelrelaxierung.

Der nach dieser Methode anaesthesierte Patient befindet sich - im Gegensatz zu dem durch die herkömmlichen Narkosen bewirkten Schlafzustand - in einem Zustand psychischer Indifferenz, tiefer Analgesie und damit völliger motorischer Ruhe. In Anlehnung an einen in der französischen Psychiatrie verwendeten Ausdruck spricht man auch von "Mineralisation" des Patienten (36).

B. Indikationen und Gegenindikationen zur Neuroleptanalgesie

Die NLA zeichnet sich gegenüber anderen Anaesthesieverfahren durch folgende Vorteile aus (32, 36):

1. Minimale Toxizität ohne Funktionsminderung von Leber und Nieren / Boger und Tornetta (8), Schellenberger, Doenicke und Gürtner (53), Gürtner (30), Auberger (3), Schellenberger, Doenicke und Gürtner (55). /
2. Stabile Herz- und Kreislaufverhältnisse sowie ausgeprägte Antischockwirkung (10, 26, 28).
3. Gute und einfache Steuerbarkeit; Möglichkeit zur raschen Antagonisierung der verwendeten Substanzen.
4. Großer Sicherheitsbereich, also große therapeutische Breite.
5. Schnelle postoperative Erholung ohne Exzitation (15, 36).
6. Gute Kooperation des Kranken in der postoperativen Phase (36).
7. Ausgeprägte postoperative Analgesie.
8. Kein postnarkotisches Erbrechen.
9. Gute lokale Verträglichkeit der verwendeten Pharmaka.

Aus diesen Vorteilen ergeben sich die Indikationen zur NLA bei:

1. Patienten in höherem Lebensalter (19, 36, 58).
2. Langdauernden Operationen (36, 53).
3. Patienten mit Myokard- oder Leberschädigung (26, 45, 53, 54).
4. Eingriffen, bei denen zu intraoperativen diagnostischen Hinweisen eine aktive Mitarbeit des Patienten benötigt wird, wie es bei manchen neurochirurgischen und otologischen Operationen wünschenswert ist (36).

Als Faustregel könnte gelten:

"Je länger die Operation, je schwerer der Eingriff und je schlechter der Allgemeinzustand des Patienten, desto mehr ist die Indikation für die NLA gegeben."

Wie jedes Anaesthesieverfahren hat auch die NLA Gegenindikationen (36, 38, 39).

Absolut kontraindiziert ist die NLA bei allen geburtshilflichen Eingriffen (z.B. Sectio caesarea) (36, 39), da hier die Gefahr der atemdepressorischen Wirkung von Fentanyl auf das Kind zu groß ist. Eine weitere Gegenindikation stellen nach H e n s c h e l kürzere Eingriffe an ambulanten Patienten dar (36).

Relativ kontraindiziert ist die NLA:

1. Bei Kranken mit Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems (DHB!). Wie jedes Neuroleptikum, so kann auch das Dehydrobenzperidol gelegentlich extrapyramidale Symptome hervorrufen und natürlich bereits bestehende Störungen entsprechend verstärken (9, 56).
2. Bei Morphiumsüchtigen, da Fentanyl als synthetisches Morphin-derivat sich möglicherweise suchtvorstärkend auswirken kann.
3. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation unter einer länger dauernden Therapie mit gefäßerweiternden Medikamenten stehen. Hierbei besteht die Gefahr einer schweren Hypotonie, da sich der Effekt von gefäßerweiternden Substanzen mit Alpharezeptoren - blockierender Wirkung durch das Dehydrobenzperidol "potenziert" (36).

Es muß vor jeder NLA besonders sorgfältig darauf geachtet werden, daß eine evtl. präoperativ bestehende Hypovolämie ausgeglichen wird, damit Blutdruckabfälle bei der Einleitung vermieden werden (36).

C. Problemstellung

Seit der Einführung moderner Narkoseverfahren, insbesondere seit der routinemäßigen Verwendung intravenös applizierbarer Narkotika (60, 61), ist der Patient gewohnt, schnell und angenehm einzuschlafen. Das langsame Einschlafen bei der NLA wurde gerade von sensiblen Kranken immer wieder als störend empfunden.

Manche gaben sogar an, daß sie die Intubation gespürt oder etwa Geräusche im Operationssaal noch sehr lange wahrgenommen hätten. Als weiterer Nachteil ist die Tatsache anzusehen, daß es relativ lange dauert, bis der Patient die erforderliche Narkosetiefe erreicht hat und mit dem geplanten operativen Eingriff begonnen werden kann. Gerade im klinischen Routinebetrieb wirken sich derartige Verzögerungen störend aus. Um nun die Vorteile der Neuroleptanalgesie mit dem raschen Einschlafen zu kombinieren, verwendeten S c h e l - l e n b e r g e r , D o e n i c k e und G ü r t n e r 1965 erstmals Propandid (Epontol ^R)⁺ zur Einleitung der NLA.

Auf dem III. Bremer NLA-Symposion berichteten die Autoren dann über erste Erfahrungen mit dieser Methode (53). Als wesentliche Vorteile sahen sie eine Verkürzung der Einleitungsphase, die Einsparung von Dehydrobenzperidol und vor allem das wesentlich angenehmere Einschlafen des Patienten an.

E i c h l e r , K u k u l i n u s u.a. leiteten die NLA mit einer kleinen Barbituratdosis ein. Dabei wurden jedoch z.T. erhebliche Blutdruckabfälle registriert, die wohl auf die bekannte Kreislaufdepressorische Wirkung der Barbiturate (22) zurückzuführen sind.

Außerdem - und das bedeutet einen ganz entscheidenden Nachteil - wird selbst durch geringe Einschlafmengen eines Barbiturats der für die NLA charakteristische und erwünschte Zustand des Patienten - die "Mineralisation" - verwischt, so daß der Kranke nach Beendigung des operativen Eingriffs entweder noch schläft oder doch zumindest erheblich somnolent ist. Bekanntlich findet sich ja selbst bei sog. "Ultrakurzbarbituraten" ein Nachschlaf bzw. eine Wiedereinschlafneigung, die bis zu 24 Stunden anhalten kann (34).

⁺ Herstellerfirma: Bayer Leverkusen

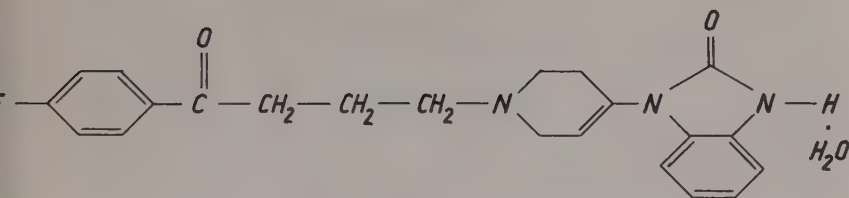
Einer der wesentlichsten Vorteile der NLA, nämlich volle Ansprechbarkeit und weitgehende Kooperationsfähigkeit des Pat. post operationem - wird dadurch aufgehoben.

Nachdem verschiedene Autoren (18, 22, 50, 53, 57) über gute Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie, die mit Propanidid eingeleitet wurde, berichtet haben, sollte durch eine größere Untersuchungsreihe (160 Patienten) die Brauchbarkeit dieses Verfahrens geprüft werden.

D. Pharmakologie der verwendeten Mittel

Zu Beginn der Entwicklung der Neuroleptanalgesie wurden verschiedene neuroleptisch und analgetisch wirkende Substanzen (z.B. Haloperidol und Pentrium) verwendet (44). Inzwischen hat sich aber in der anaesthesiologischen Praxis als Neuroleptikum Dehydrobenzperidol und als Analgetikum Fentanyl durchgesetzt.

1. Dehydrobenzperidol (Droperidol)



Strukturformel von Dehydrobenzperidol

a) Chemie

Dehydrobenzperidol (s. Strukturformel) ist ein vom Tetrahydropyridin abgeleitetes tertiäres Amin. An den Stickstoff dieses Heterocyclus ist die charakteristische Parafluorobutyrophenongruppe gebunden, während sich in der 4-er Stellung eine Benzimidazolgruppe befindet. Für den Stoffwechsel spielt die Doppelbindung im Piperidinkern von Dehydrobenzperidol eine große Rolle (42,44).

b) Wirkung und Eigenschaften von Dehydrobenzperidol

(Droperidol, DHB)

Droperidol gehört als Neuroleptikum neben den Tranquillizern zu den Psychopharmaka. Beiden Substanzgruppen - den Neuroleptika und den Tranquillizern - ist eine Herabsetzung der Spontanmotilität, der psychischen Aktivität und der emotionalen Affektivität eigen, ferner die Unterdrückung bedingter Reflexe, ohne daß auch bei höherer Dosierung Schlaf oder gar Narkose hervorgerufen werden. Für die Anästhesie, insbesondere für die Neuroleptanalgesie, steht die durch DHB bewirkte psychomotorische Verlangsamung in Verbindung mit emotionaler Gleichgültigkeit und affektiver Indifferenz im Vordergrund des Interesses (36, 44).

Droperidol ist ein stark wirkender alpha-Rezeptorenblocker und kann je nach Dosierung den Gesamtwiderstand des peripheren Gefäßsystems wesentlich herabsetzen (C o r s s e n , Y e l n o w s k y , et al.) Eine Abnahme des Gesamtwiderstandes verursacht immer einen Blutdruckabfall; man kann jedoch aus den Originalregistrierungen von B u h r und H e n s c h e l (10) ersehen, daß dieser Abfall des Blutdrucks kurz ist und mit der Intubation endet. Die Autoren schließen daraus, daß es hier, nach einer Phase der "Stabilisierung" mit einer gewissen Unruhe in der Blutdruckkurve zu einer Phase der "Stabilität" gekommen ist. Wegen dieses kreislaufstabilisierenden Effekts, der einer Antischockwirkung gleichkommt, hat die Substanz über ihren anästhesiologischen Wert hinaus in der Schockbehandlung zunehmende Bedeutung erlangt, da es mit hohen Dosen DHB gelingt, die schockbedingte Kreislaufzentralisation zu durchbrechen (28).

Die Kontraktilität des Herzmuskels wird nach K r e u s c h e r durch DHB nicht beeinflusst (45).

G e m p e r l e fand im Tierexperiment, daß die Hirndurchblutung durch DHB nur unbedeutend beeinflusst wird, während die Nierendurchblutung in jedem Fall ansteigt (27).

Droperidol verstärkt die hypnotische Wirkung der Barbiturate, außerdem potenziert es Lokalanästhetika und zentralanalgetisch wirksame Pharmaka (43, 44). Als Nebenwirkung treten in höherer Dosierung, wie bei allen bekannten Neuroleptika, extrapyramidale Erscheinungen auf (parkinsonistische Zeichen, Athetosen, Muskelkrämpfe, Tenesmen), die jedoch durch Gabe von Antiparkinsonmitteln, etwa A k i n e t o n ⁺, aufgehoben werden können. (9, 15).

c) Dosierung

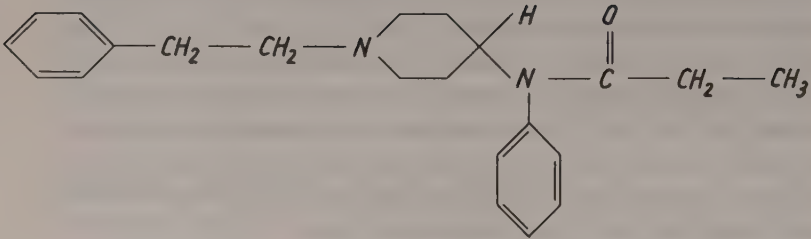
Im allgemeinen beträgt die Norm - Dosierung 15-25 mg. In letzter Zeit neigt man mehr und mehr dazu, die Dosis noch weiter zu senken. D o e n i c k e kommt - allerdings bei den mit Epontol eingeleiteten Neuroleptanalgesien - nach jüngsten Angaben (18) mit einer Dosierung von 7,5 - 10 mg aus.

d) Abbau und Ausscheidung

Der Abbau von Droperidol wurde hauptsächlich von J a n s s e n (42) untersucht. Danach wird die Substanz in vivo durch Hydrolyse in das Parafluorobutyrophenonderivat von 4-Piperidon und Imidazolen gespalten. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine nicht enzymatisch gesteuerte Spaltreaktion, deren Geschwindigkeit vorwiegend durch Faktoren wie Temperatur und pH bestimmt wird. Etwa 10 % der verabreichten Dehydrobenzperidolmenge werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. (42)

⁺ Herstellerfirma: Knoll AG, Ludwigshafen

2. Fentanyl



Strukturformel von Fentanyl

a) Chemie

Fentanyl ist ein in 1,4 - Stellung doppelt substituiertes Piperidin-derivat, also ein tertiäres Amin, das am Stickstoff eine Phenäthylgruppe trägt und in 4-Stellung mit Anilin substituiert ist (43, 44).

b) Wirkung und Eigenschaften von Fentanyl

Fentanyl ist das stärkste aller bisher im Handel befindlichen Analgetika. Es übersteigt die analgetische Wirkung des Morphin etwa um das 250-fache. Die allgemeinen Wirkungen dieser Substanz entsprechen in vergleichbaren Dosen denen von Morphin.

Die Gefahr einer schweren Atemdepression bei nur geringfügiger Überdosierung macht die Anwendung dieses Medikaments ohne gleichzeitige Beatmungsmöglichkeit so gefährlich, daß sein Einsatz nur in der Anästhesie vertretbar ist. Fentanyl zeichnet sich durch einen außer-

ordentlich raschen Wirkungseintritt aus, der bei i.v.-Gabe praktisch sofort einsetzt (44). Die Fentanylmoleküle dringen schnell in die Kerne des Zentralnervensystems, in den Thalamus und in bestimmte subcorticale Zentren ein und entfalten dort auf eine nicht näher bekannte Weise ihre analgetische Wirksamkeit.

Im Levallorphan (Lorfan^R)⁺ steht ein verlässlicher und prompt wirkender Antagonist des Fentanyl zur Verfügung.

Über suchterzeugende und euphorisierende Wirkungen der Substanz liegen aufgrund der beschränkten Anwendung keine Beobachtungen vor, obwohl sie grundsätzlich zu erwarten wären.

c) Dosierung

Fentanyl soll nach Bedarf dosiert werden, es muß die Schmerzempfindlichkeit des Patienten einerseits, die Schmerzhaftigkeit des operativen Eingriffs andererseits berücksichtigt werden.

H e n s c h e l (36, 39) gibt als Anhaltspunkt 0,3 - 0,7 mg als Einleitungsdosis an. Die schnelle Inaktivierung des Fentanyl gestattet mehrfache Repetitionsdosen während einer längeren Operationszeit, ohne daß schwerwiegende kumulative Effekte zu befürchten sind (36,39).

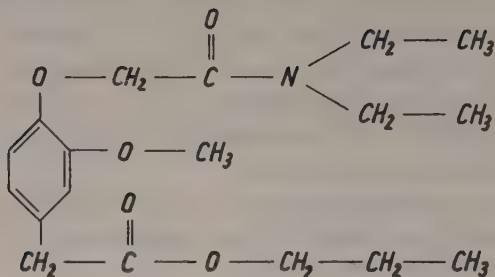
d) Abbau und Ausscheidung

Man kann nach J a n s s e n (42, 44) annehmen, daß, wie das für alle anderen tertiären Amine mit Morphinwirkung der Fall ist, Fentanyl hauptsächlich zu Norfentanyl abgebaut wird. Diese oxydative Dealkylierung, bei der die n-Phenäthylgruppe in Phenylacetaldehyd umgewandelt wird, wird enzymatisch durch Oxydasen beschleunigt, die sich vorwiegend in der Leber befinden. Das Phenylacetaldehyd wird dann weiter oxydiert zu Phenyllessigsäure, während das sekundäre Amin, Norfentanyl, hydrolysiert werden kann zu 4-anilino-piperidin und Propionsäure (42).

Die Exkretion von Fentanyl mit dem Urin ist gering, sie beträgt wahrscheinlich nicht mehr als 10 %.

⁺ Herstellerfirma: Hoffman - La Roche AG

3. Propanidid (Epontol ^R)⁺



Strukturformel von Propanidid

a) Chemie

Propanidid, der Wirkstoff des Epontol, ist ein Phenoxyessigsäure-derivat; die genaue chemische Bezeichnung ist 3-Methoxy-4-(N, N-diäthylcarbamoyl-methoxy) - phenylessigsäure-propylester.

1 Ampulle Epontol ^R enthält in gepufferter wässriger Natriumchloridlösung 0,5 g dieser Substanz mit einem Zusatz von 16 % ORPE = Mizellophor als Lösungsvermittler. Propanidid wurde in den Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer von Hiltmann et al. (41) synthetisiert und von W i r t h und H o f f m e i s t e r eingehend beschrieben.(62)

b) Wirkung und Eigenschaften von Epontol

In Abhängigkeit von Injektionsgeschwindigkeit (46, 52) und Kreislaufzeit (12, 14) fängt die Narkose 10-40 sec. nach Injektionsbeginn mit einem für dieses Kurznarkotikum typischen flüchtigen Hyperventilationsstadium an. Es folgt eine atemdepressive Phase, gelegentlich beobachtet man auch eine kurze Apnoe, die aber meistens nur einige Sekunden andauert (59). Die Schlafwirkung tritt sofort ein. In der ersten Minute nach Injektionsbeginn fallen systolischer und diastolischer Blutdruck geringgradig ab, während die Pulsfrequenz ansteigt; bis zum Ende der Narkose sind die Ausgangswerte wieder erreicht (14, 34, 59).

⁺ Epontol ^R) Herstellerfirma: Bayer Leverkusen

Das chirurgische Toleranzstadium beträgt bei einmaliger Verabreichung 3-5 Minuten, es kann jedoch bei Bedarf durch rechtzeitige Nachinjektion einer geringeren Dosis verlängert werden (12, 21, 40).

Das Präparat zeichnet sich durch gute Gefäßverträglichkeit aus (4,5). Mehrere Autoren (Doenicke, Eger, Henschel, B u h r) fanden trotz verschiedener Untersuchungsmethoden übereinstimmend eine Zunahme des Herzzeitvolumens durch Propanidid, das gewöhnlich 6-10 Min. nach der Injektion wieder zum Ausgangswert zurückkehrt.

Neben relativ harmlosen Nebenwirkungen wie Urtikaria, Singultus, Brechreiz oder Erbrechen, Salivation, Gesichtsrötung, unwillkürliche Muskelbewegungen und inspiratorischer Stridor (1, 35, 49), die schon lange bekannt sind, werden in letzter Zeit vermehrt schwerwiegende, ja gelegentlich tödliche Narkosezwischenfälle nach Epontolinjektion beschrieben (1, 2, 20, 35, 49). Nach Doenicke, Lorenz u. a. (16, 18, 47, 48) handelt es sich bei derartigen Komplikationen um durch Propanidid ausgelöste Histamineffekte, wie sie allerdings auch bei anderen i.v.-Narkosen, etwa mit Thiopental, auftreten können.

Doenicke empfiehlt zur Vermeidung dieser anaphylaktischen Reaktionen langsame Injektion des Epontol, da bei sog. Schußinjektion (18) - dies wird von Kurz (46) bestätigt - die Plasmaproteinbindung von Propanidid geringer und so der Anteil der pharmakologisch und damit auch anaphylaktisch wirksamen Moleküle höher ist.

Außerdem gibt Doenicke in Ergänzung zur üblichen Prämedikation prophylaktisch 5-8 Min. vor Narkosebeginn das Antihistaminikum Tavegil^R + (18).

c) Dosierung

Epontol wird im allgemeinen in einer Dosierung von 5-7 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Bei Risikopatienten oder bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (Herzinsuffizienz, Mitralstenose, Endokarditis, Zustand nach Myokardinfarkt, atrioventrikulärer Block u.a.), empfehlen Doenicke und Spieß (59), eine Gesamtdosis von 100-150 mg nicht zu überschreiten.

⁺ Herstellerfirma: Sandoz - AG, Nürnberg

E i c h l e r (22) gibt folgendes Dosierungsschema an:

Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre erhalten 0,5 g der 5 %igen Lösung (= 1 Amp. zu 10 ml) entsprechend 7-10 mg/kg KG.

Geschwächte, Kachektische und Patienten über 60 Jahre erhalten 3-4 mg/kg KG der 2,5 %igen (= 1:1 mit NaCl verdünnten) Lösung.

Nach unseren Erfahrungen dosiert man Epontol am besten nach Wirkung.

Im allgemeinen reichen 200-300 mg als Einschlafdosierung aus.

d) Abbau und Ausscheidung

Propanidid wird im Organismus nach P ü t t e r und S t o c k - h a u s e n (52) außerordentlich rasch durch Abspaltung des Propylrestes in die entsprechende Phenyllessigsäure übergeführt, die nar- kotisch unwirksam ist (52). Nach Versuchen mit Propanidid C¹⁴ ist anzunehmen, daß etwa 90 % der verabreichten Menge in Form dieses Metaboliten den Organismus mit dem Harn verlassen (21.) Ca. 2 % unterliegen einem weiteren oxydativen Abbau (Abspaltung der Diäthyl- aminogruppe). Unveränderte Substanz wird nicht ausgeschieden (14,52). Die Esterspaltung erfolgt hauptsächlich im Blutplasma und in der Leber und stellt den entscheidenden Inaktivierungsfaktor dar.

E. Durchführung der Neuroleptanalgesie

Am Vorabend des Operationstages erhält der Patient, je nach Bedarf, ein Sedativum oder Schlafmittel. An unserer Klinik hat sich die Verordnung von Diazepam (Valium^R)⁺ per os, gelegentlich auch intramuskulär, in einer Dosierung von 5-10 mg, sehr gut bewährt. Bei nachgewiesener intakter Leberfunktion geben wir, falls erforderlich, in einzelnen Fällen Luminal^R)⁺⁺ per os (0,3 g).

30 - 45 Minuten vor Operationsbeginn werden dem Pat., je nach Allgemeinzustand und Körpergewicht, 1-2 ml Thalamonal^R)⁺⁺⁺ (1 ml Thalamonal = 0,05 mg Fentanyl + 2,5 mg Dehydrobenzperidol) und 0,4 - 1,0 mg Atropin intramuskulär appliziert. Beide Substanzen können zusammen in der Mischspritze aufgezogen werden; dadurch ist die technische Durchführung der Prämedikation wesentlich erleichtert.

Bei dringlichen Operationen beschränken wir uns in der Prämedikation auf die i.v.-Gabe von Atropin in einer Dosierung von 0,25 - 0,5 mg.

Vor Beginn der Narkose werden in jedem Fall Blutdruck und Puls gemessen. Beide Parameter sind als Ausgangswerte für die Beurteilung der Kreislauftsituation und vor allem für die Steuerung der NLA wichtige Anhaltspunkte. Nach Anlegen eines intravenösen Zugangs - meist in Form einer Braunüle - geben wir als Tropfinfusion eine blutisotone Elektrolytlösung, um die Vene während der Narkoseführung frei zu halten. Da gerade bei älteren Patienten häufig ein larvierter Volumenmangel besteht, sind wir in dieser Altersgruppe großzügig in der präoperativen Zufuhr eines Plasmaexpanders. Dabei hat sich uns höhermolekulares Dextran gut bewährt.

In Übereinstimmung mit D o s e n i c k e (18) wird bei der Einleitung der NLA zunächst DHB in einer Dosierung von 10-20 mg, je nach Allgemeinzustand und Konstitution des Pat., intravenös gegeben.

⁺ Herstellerfirma: Hoffmann - La Roche AG

⁺⁺ Herstellerfirma: Bayer Leverkusen

⁺⁺⁺ Herstellerfirma: Janssen GmbH, Düsseldorf

Im allgemeinen halten wir uns an die von D o e n i c k e empfohlene Reihenfolge der Applikation: Erst DHB, dann Epontol, da seiner Erfahrung nach im umgekehrten Fall die bekannten Kreislaufreaktionen des Propanidid (zumal wenn die Injektion zu rasch erfolgt) mit der durch das DHB verursachten Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes zusammenfallen.

Ein stärkerer Blutdruckabfall muß fast zwangsläufig die Folge sein, da ja gerade eine Kumulation der Kreislauffeffekte, die vermieden werden soll, erreicht wird.

In vereinzelten Fällen gaben wir jedoch Propanidid vor dem DHB, ohne dabei einen nennenswerten Abfall des arteriellen Blutdrucks zu beobachten.

Während der Applikation des Dehydrobenzperidols achten wir sorgfältig auf das Blutdruck- und Pulsverhalten des Patienten, um gegebenenfalls einen stärkeren RR-Abfall als Ausdruck der bekanntlich sehr ausgeprägten Alpha-Rezeptorenblockade sofort mit adäquater Volumenzufuhr abfangen zu können. Danach wird langsam - mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 40 bis 60 Sek. - Epontol (2,5 % bzw. 5 %ig) in einer Dosierung zwischen 100 und 500 mg gespritzt. Bei Eintritt der Hyperventilationsphase bieten wir dem Pat. über die Maske ein Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 6:2 an. Unmittelbar im Anschluß an das Epontol geben wir 0,3 bis 0,5 mg Fentanyl als Anfangsdosis. Nun wird der Patient mit Succinylcholin (Lysthenon ^R)⁺ in einer Dosierung von 1 mg pro kg Körpergewicht relaxiert und endotracheal intubiert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose beatmen wir nun den Kranken bei leichter Hyperventilation mit einem N₂O-O₂-Gemisch von 3:1.

Die Relaxation erfolgt je nach Eingriff bzw. Allgemeinzustand des Pat. mit depolarisierenden (Lysthenon ^R)⁺ oder nicht depolarisierenden (Alloferin ^R)⁺⁺ Mitteln.

Laufende Blutdruck- und Pulskontrollen sind für die weitere Narkoseführung bei der NLA von großer Bedeutung. Beobachtet man ein Ansteigen der Puls- und Blutdruckwerte, außerdem Schwitzen, Unruhe, Weiterwerden der Pupillen, so sprechen diese Zeichen für eine nicht ausreichend tiefe Analgesie.

⁺ Herstellerfirma: Lentia, München

⁺⁺ Herstellerfirma: Hoffmann - La Roche

In diesem Falle spritzt man 0,1 - 0,2 mg Fentanyl nach. Das Auftreten derartiger vegetativer Schmerzsymptome läßt sich vermeiden, wenn der Anästhesist den Operationsverlauf aufmerksam verfolgt und vor jeder besonders schmerzhaften Phase (Hautschnitt, Eröffnung des Peritoneums, Zug am Mesenterium etc.) die Analgesie vertieft. Eine Nachinjektion von DHB hat sich kaum je als notwendig erwiesen. Während der Operation sind normalerweise die Pupillen eng, reagieren aber auf Lichteinfall.

Bei richtiger Narkoseführung - chirurgisch bedingten Volumenmangel ausgenommen - bleiben RR und Pulswerte stabil.

Gegen Ende der Operation (etwa nach Verschluß des Peritoneums) gehen wir von der kontrollierten Ventilation auf Spontanatmung über. Diese kommt im allgemeinen unverzüglich in Gang, falls - wie es die korrekte Durchführung der NLA fordert - während der letzten 30 - 45 Minuten kein Fentanyl mehr gegeben wurde.

Sollte trotzdem infolge einer "Überhängenden" Fentanylrestwirkung noch eine Atemdepression bestehen, so ist diese prompt durch Zufuhr von 1 - 2 mg Lorfan^{R)} zu beheben.

Im allgemeinen ist der Patient postoperativ voll ansprechbar, kooperativ und noch für einige Zeit schmerzfrei.

⁺) Herstellerfirma: Hoffmann - La Roche

F. Kasuistik

I. Krankengut

1. Indikation und präoperative Diagnose

Bei dem von uns untersuchten Krankengut handelt es sich um 160 Pat., bei denen entweder auf Grund ihres reduzierten Allgemeinzustandes, fortgeschrittenen Alters oder einer bestehenden bzw. früher durchgemachten Lebererkrankung die Indikation zur NLA gestellt wurde. Die geringe Leberbelastung durch die NLA ist ja durch mehrere Autoren, zum Teil mit sehr empfindlichen enzymhistochemischen Untersuchungsmethoden (53, 54) immer wieder bestätigt worden.

Die folgende Übersicht zeigt, wie sich die von uns untersuchten Fälle auf die verschiedenen operativen Disziplinen verteilen:

Chirurgie

Magen-Carcinom	25
Ulcus ventriculi bzw. duodeni	11
Ösophagus - Carcinom	1
Akutes Abdomen	2
Appendicitis perforata	1
Cholecyst-ektomien	10
Ileus	16
Verschlußikterus	24
Colontumor	13
Narbenhernie	1
Rectum-Operationen	4
Kehlkopf-Carcinom	1
Verschluß der A. femoralis	1
Struma	1

Gynäkologie

Uterus myomatosus	5
Descensus uteri (et vaginae)	3
Uterus-Carcinom	3
Ovarial-Carcinom	3
Ovarial-Cyste	1
Mamma-Carcinom	1
	16

Urologie

Nephrolithiasis	5
Prostatahypertrophie	4
Ureterstein	3
Ureterstenose	2
Hypernephrom	1
Paranephritischer Abszeß	1
Harnröhrenfistel	1
	17

Orthopädie

Schenkelhalsfraktur	14
Olecranonabriß	1
Nucleusprolaps	1
	16

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der 160 Patienten.

Das Durchschnittsalter liegt bei 65,4 Jahren. Der jüngste Patient war 28 Jahre, der älteste 94 Jahre. 33 % der Fälle - die zahlenmäßig größte Gruppe - waren 60 bis 70 Jahre alt.

Es folgen die 70 - 80-jährigen Kranken, die 31 % des untersuchten Kollektivs stellen. An dritter Position in der Häufigkeitsverteilung stehen die 50-60-jährigen Patienten, die - allerdings in deutlichem Abstand zu den beiden Spitzengruppen - 15,5 % der untersuchten Fälle ausmachen. In den beiden Gruppen der jüngsten bzw.

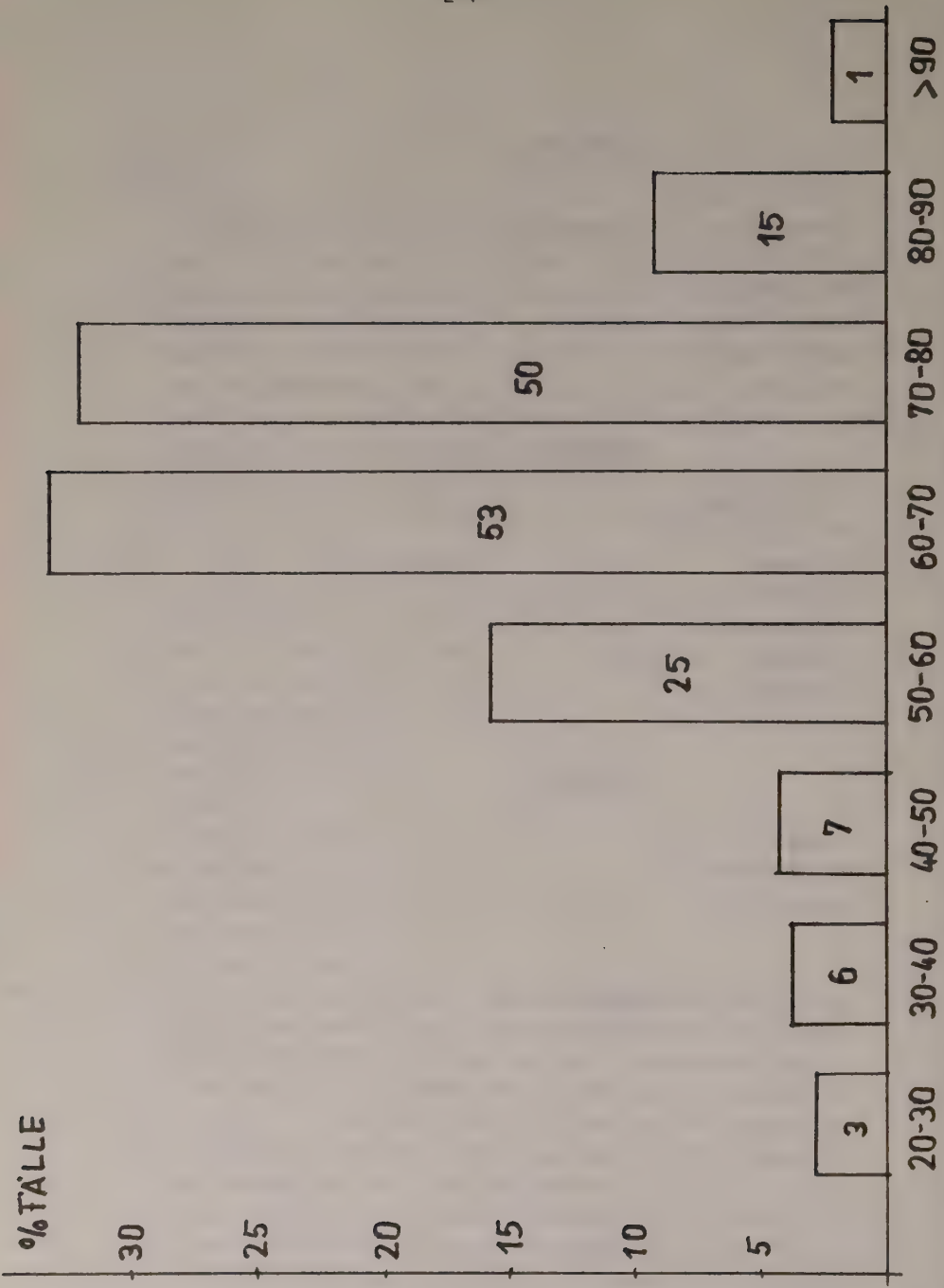


Abb.1: Altersverteilung bei 160 mit Epontol eingeleiteten Neuroleptanalgesien

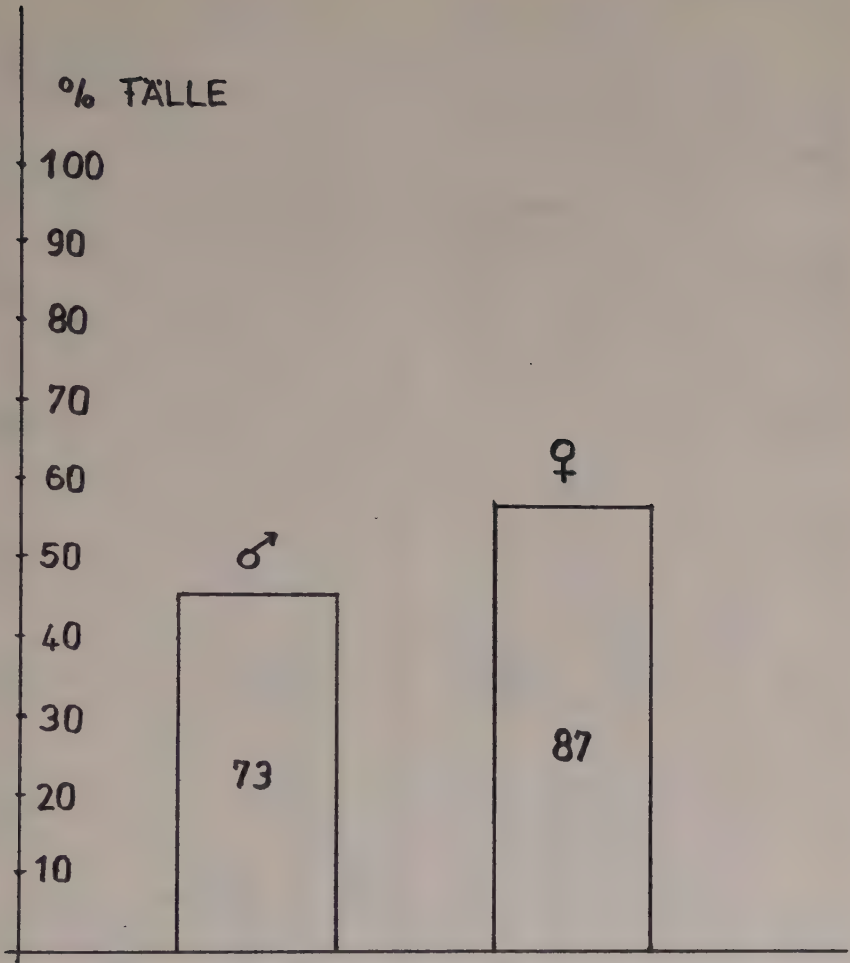


Abb. 2: Geschlechtsverteilung bei 160 mit Epontol eingeleiteten Neuroleptanalgesien

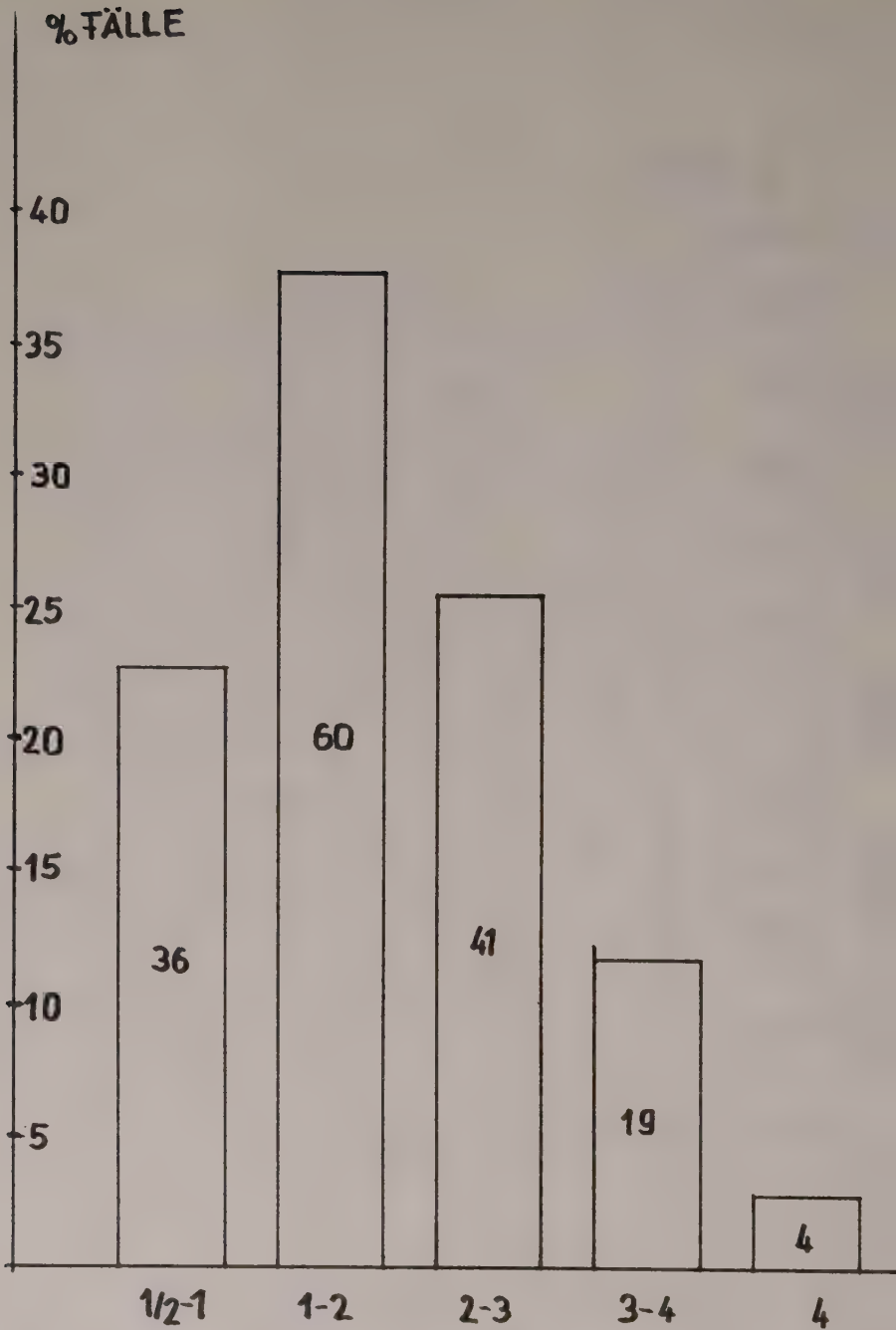


Abb. 3: Übersicht über die Operationsdauer bei 160 mit Epontol eingeleiteten Neuroleptanalgesien

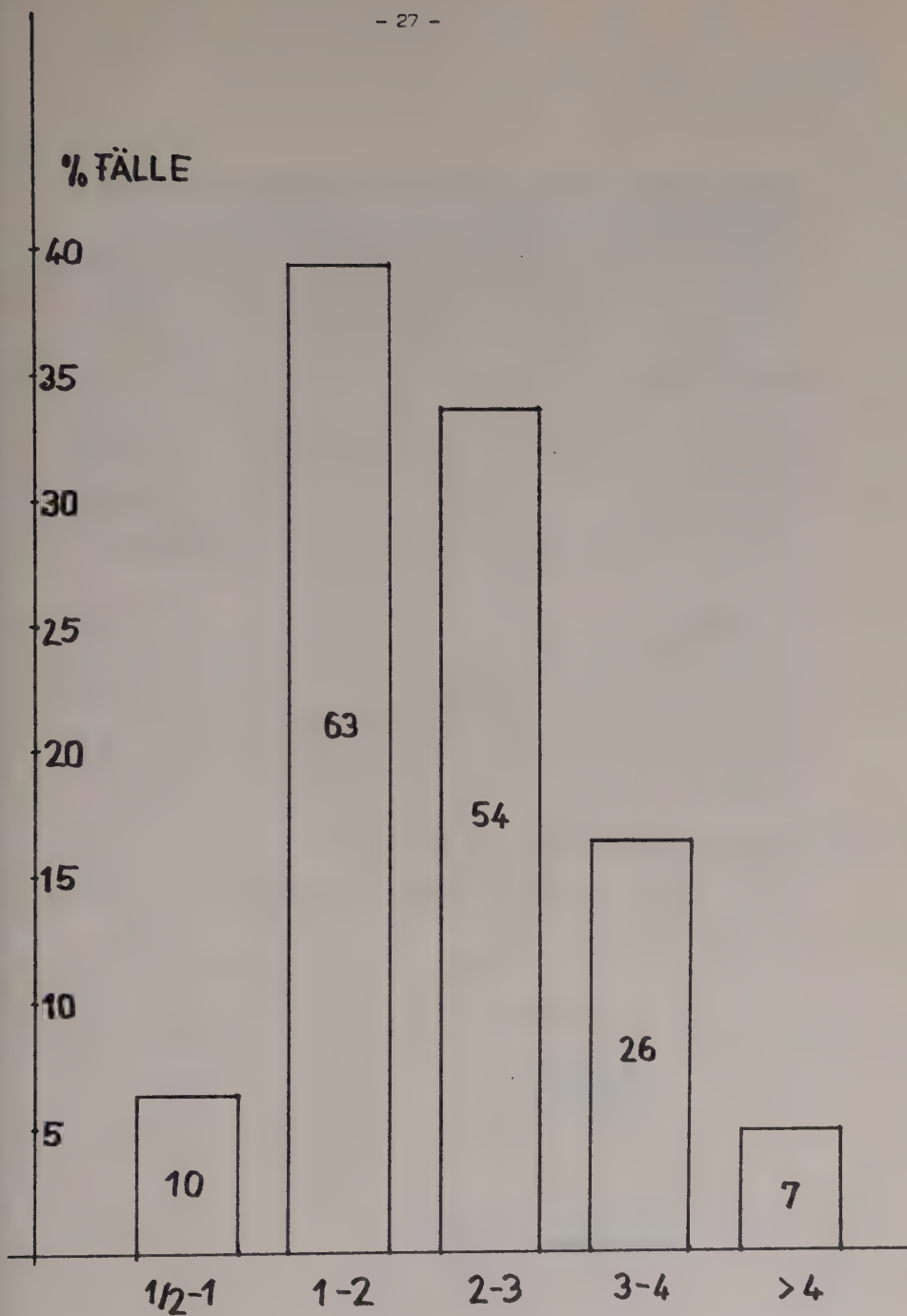


Abb. 4: Übersicht über die Narkosedauer bei 100 mit Epontol eingeleiteten Neuroleptanalgesien

ältesten Kranken, nämlich bei den 20 - 30-jährigen und den über 90-jährigen, waren jeweils nur 3 bzw. 1 Pat. vertreten.

Bei der Aufgliederung der Fälle nach dem Geschlecht wird ersichtlich (Abb. 2), daß in unserem Untersuchungskollektiv die Frauen mit 54,4 % vor den Männern (45,6 %) rangieren.

II. Operationsdauer

Abb. 3 gibt eine Übersicht über die Operationsdauer bei den von uns untersuchten 160 Patienten. Es zeigt sich, daß bei der Mehrzahl der Fälle, nämlich bei 60 Kranken, die Dauer des Eingriffs zwischen 60 und 120 Minuten lag, entsprechend 37,5 % des Krankengutes. Lediglich bei 4 Pat. überstieg die Operationsdauer die 4-Stundengrenze.

III. Narkosedauer

Die Narkosedauer, aus Abb. 4 ersichtlich, korrespondiert in etwa mit der Operationsdauer und betrug in 63 Fällen zwischen 1 und 2 Stunden, was einem Anteil von 39,4 % am untersuchten Gesamtkollektiv entspricht. In nur 7 Fällen (= 4,4 %) dauerte die Narkose länger als 4 Stunden.

IV. Durchschnittlicher Verbrauch an Narkotika

Tabelle 1 gibt die Durchschnittsmengen der Narkosemittel an, die bei dem untersuchten Krankengut gegeben wurden:

Epontolverbrauch:	310,5 mg
Dehydrobenzperidolverbrauch	14,81 mg
Fentanylverbrauch:	0,97 mg

Tabelle 1: Mittelwerte von Epontol-, DHB-, Fentanyl-Verbrauch bei 160 Narkosen

Während die Einleitungsdosis des Fentanyl relativ hoch war, nämlich 0,3 - 0,5 mg, benötigten die Kranken im allgemeinen nur ganz geringe Repetitionsdosen; 0,05 - 0,1 mg reichten fast immer aus, um eine genügende Vertiefung der Analgesie herbeizuführen. Bei Durchsicht der Narkoseprotokolle zeigt sich, daß in keinem Fall Fentanyl im Laufe der letzten 30 Minuten einer Operation nachgegeben werden mußte. Dies entspricht auch der NLA-Standardtechnik (36, 37).

G. Ergebnisse und Diskussion

Nachdem sich die Neuroleptanalgesie als weitgehend schonendes und insbesondere den Risikopatienten kaum belastendes Narkoseverfahren bewährt hat und andererseits in dem Kurznarkotikum Propanidid eine sehr rasch wirkende, wenig toxische Substanz zur Verfügung steht, lag es nahe, die "klassische" NLA mit Epontol einzuleiten. Über diese methodische Variante haben Schellenberger und Doenicke sowie Gürtner auf dem III. Bremer NLA-Symposium erstmals berichtet (53).

Wir haben nun bei 160 Pat. die NLA mit Propanidid eingeleitet und dabei folgende Beobachtungen gemacht:

1. Die Einleitungsphase der Narkose wird zweifellos erheblich verkürzt, was sich auf den operativen Routinebetrieb außerordentlich günstig auswirkt.
2. Die Pat. sind ruhig eingeschlafen und haben später keinerlei unangenehme Erinnerungen an irgendwelche während der Narkoseeinleitung durchgeführten Manipulationen, etwa den Intubationsvorgang. Henschel ist zwar der Meinung (36, 38), daß bei richtig durchgeführter klassischer NLA, insbesondere bei rechtzeitiger Zufuhr eines N_2O-O_2 -Gemisches über die Maske unmittelbar im Anschluß an die Fentanylinjektion, ein bewußtes Erleben des Intubationsvorganges ausgeschlossen sei und sich somit eine Abwandlung der NLA, z.B. im Sinne einer Einleitung mit Epontol erübrige (38).

Diese Ansicht können wir aufgrund unserer Erfahrungen mit der klassischen NLA nicht teilen: Immer wieder gibt es Kranke, die nach einer Operation angeben, sie hätten gespürt, wie man ihnen z.B. einen harten Gegenstand in die Luftröhre geschoben hätte. Andere Pat. haben im Operationssaal noch lange störende Geräusche wahrgenommen.

3. Die von Henschel geäußerte Befürchtung, daß durch die Kombination zweier gefäßerweiternder Pharmaka - Propanidid und OHB - ein stärkerer Blutdruckabfall ausgelöst wird, hat sich bei

uns nicht bestätigt. Trotz einer relativ hohen DHB-Dosis (Durchschnitt 14,81 mg) haben wir in keinem unserer 160 Fälle einen bedrohlichen Blutdruck-Abfall beobachtet. Allerdings achteten wir streng auf eine langsame Injektion des Propanidid (durchschnittlicher Verbrauch: 310,5 mg).

E i c h l e r und K u k u l i n u s haben in einer vergleichenden Untersuchungsreihe festgestellt (22), daß zwar die Gruppe der mit Propanidid eingeleiteten Neuroleptanalgesien häufiger mäßige Hypotensionen zeigt als das Kontrollkollektiv der klassischen NLA. Erhebliche, z.T. ernste Blutdruck-Senkungen waren jedoch bei der klassischen NLA während der Einleitungsphase eindeutig häufiger zu beobachten (22).

S c h u h m a c h e r berichtete auf dem IV. Bremer NLA-Symposium 1969 (57), daß er bei seinen mit Propanidid eingeleiteten Neuroleptanalgesien einen durchschnittlichen Blutdruckabfall von 8 mm Hg systolisch und 9,8 mm Hg diastolisch gesehen hat. Er plädiert daher für eine konsequente Volumenvorgabe vor der Narkoseeinleitung und vor allem für eine langsame Injektion aller verwendeten Pharmaka, um die Gefahr einer Potenzierung möglichst gering zu halten.

Dieser Forderung sind wir bei unseren Patienten immer nachgekommen.

Nach den Erfahrungen von D o e n i c k e ist die bei der Kombination von Propanidid mit DHB auftretende - gelegentlich ganz erhebliche Hypotension - auf mehrere methodische "Fehler" zurückzuführen (18). Erstens ist es nicht empfehlenswert, Propanidid vor dem DHB zu injizieren, da hierbei die bekannten Kreislaufreaktionen des Propanidid mit der durch DHB verursachten Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes zusammenfallen. Ein stärkerer RR-Abfall muß seiner Meinung nach zwangsläufig die Folge sein. Wir sahen allerdings bei einer kleinen Gruppe von Pat., denen Propanidid vor dem DHB appliziert wurde, keine stärkeren Blutdruckabfälle.

Zum zweiten wird die DHB-Dosis im allgemeinen zu hoch gewählt.

D o e n i c k e kommt bei seinen Pat. mit 7,5 - 10 mg DHB aus, während von verschiedenen Autoren Dosierungen bis zu 25 mg angegeben wurden (32, 36).

Schließlich ist zu fordern, daß die Injektion des Propanidid langsam erfolgt, (Dosierung nach Wirkung, etwa 2-3 mg pro kg/KG innerhalb von 40 - 60 Sek.), da die Substanz in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit unterschiedlich hoch an Plasmaproteine gebunden wird; bei "Schußinjektion" entstehen hohe Anfangskonzentrationen, der Anteil des ungebundenen und damit pharmakologisch wirksamen Propanidid ist somit höher (18, 46).

4. Als weiterer Vorteil der Methode wird von der Arbeitsgruppe um D o e n i c k e die Einsparung von DHB angegeben (18). Mit einem durchschnittlichen DHB-Verbrauch von 14,81 mg liegen wir bei unseren Untersuchungen etwas über der von ihm angegebenen Dosierung. Im Vergleich zu der anfangs üblichen Dosierung von 25 - 50 mg und darüber bedeutet das immerhin eine erhebliche Einsparung an Neuroleptikum.
5. In letzter Zeit wurde von verschiedener Seite auf gefährliche, z.T. lebensbedrohliche Propanididreaktionen hingewiesen, die als Ausdruck einer massiven Histaminfreisetzung gedeutet werden (47, 48, 49). Beim letzten Epontolsymposium in Scheveningen (Juni 1971) wurde von mehreren Autoren ausführlich über Nebenwirkungen des Epontol berichtet (23). Wir sahen bei den von uns untersuchten Fällen, abgesehen von flüchtigen Hautreaktionen, wie etwa Erythem oder leichter Urtikaria, keine nennenswerten anaphylaktischen Reaktionen. Allerdings hielten wir uns an die Empfehlung von D o e n i c k e (18), der routinemäßig vor der Epontolinjektion prophylaktisch das Antihistaminikum Tavegil ^R)⁺ gibt.
6. Auffällig war bei allen Patienten die während der ganzen Operation anhaltende Kreislaufstabilität, wobei wir allerdings intraoperativ auftretende Blutverluste umgehend zu substituieren suchten.

⁺ Herstellerfirma: Sandoz-AG, Nürnberg

H. Zusammenfassung

D o e n i c k e u.a. (53) haben 1966 auf dem III. Bremer NLA-Symposium Über eine Variante der NLA berichtet:

die Einleitung dieser Anästhesiemethode mit Epontol:

Wir haben bei 160 Pat. dieses neue Verfahren angewandt und sehen darin in Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (50, 53, 57) folgende Vorteile:

1. Der Pat. schläft ruhig und angenehm ein, ohne irgendwelche störenden Manipulationen, etwa den Intubationsvorgang, bewußt mitzuerleben, wie es bei der klassischen NLA gelegentlich der Fall ist.
2. Die Einleitungsphase der Narkose wird verkürzt. Das bedeutet im klinischen Routinebetrieb einen erheblichen Vorteil, da der Patient schneller operationsfähig ist.
3. Die Kreislaufverhältnisse bleiben während des Eingriffs stabil. Die von einzelnen Autoren angegebenen erheblichen Blutdruckabfälle haben wir bei den von uns untersuchten Kranken nicht gesehen.

Epontol führt gelegentlich zu allergischen Reaktionen, die mitunter bedrohlich verlaufen (1, 2, 20, 35, 49). Abgesehen von flüchtigen Hautreaktionen haben wir bei unseren Patienten keine derartigen Zwischenfälle gesehen.

Abschließend kann gesagt werden, daß wir mit den Ergebnissen dieses Anästhesieverfahrens sehr zufrieden sind, daß wir darin keine wesentlichen Nachteile sehen und daher die mit Epontol eingeleitete Neuroleptanalgesie auch weiterhin als Methode der Wahl beim Risikopatienten betrachten.

Literatur - Verzeichnis

1. Anter, J., R. Beer, A. Doenicke, R. Dudziak, F. Henschel, H. Koratz
D. Langrehr, P. Lawin, M. Zindler: Gefahren und Komplikationen der
Propanidid-Narkosen.
Z.prakt.Anästh.Wiederbeleb. 4 (1969), 393
2. Anter, J., O. Tümer: Todesfälle und Komplikationen im Zusammenhang
mit Propanidid.
Z.prakt.Anästh.Wiederbeleb. 4 (1969), 281
3. Auberger, H.: Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion.
Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz.
Ges.f. Anästhesie, Zürich 1965
4. Auberger, H., Pik San Lo: Zur Frage der Venenverträglichkeit des
intravenösen Kurz- und Einleitungsnarkotikums
Propanidid.
Anaesthesist 14, 190 (1965)
5. Beer, R., C.G. Loeschke, G. Frank, Ch. Hecht: Zur Gefäßverträglich-
keit von Propanidid. In: K.Horatz, R. Frey u.
M.Zindler, Die intravenöse Kurznarkose mit dem
neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid
(Epontol).
Anaesthesiologie u.Wiederbelebung, Bd. 4, 119
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965
6. Böhmert, F., K. Aebert u. N.Plass: Erfahrungen mit der Neuroleptan-
algesie in der Neurochirurgie.
III. Bremer NLA-Symposium 1966
7. Böhmert, F. u. H. Osten: Untersuchungen über die postoperative Ven-
tilation nach Eingriffen in NLA
II. Bremer NLA-Symposium, 1964
8. Boger, W. u. F. Tornetta: Neuroleptanalgesie und Leberfunktion.
II. Bremer NLA-Symposium 1964
9. Brandt, W. u. G. Brandt: Zur medikamentösen Behandlung des extra-
pyramidalen Syndroms.
Dtsch.Med.Wschr. 25, 972 (1955)

10. Buhr, G. u. W. F. Henschel: Kreislaufuntersuchungen während der Neuroleptanalgesie.
II. Bremer NLA-Symposium 1964
11. De Castro, G. u. P. Mundeleer: La Neuroleptanalgesie, Nouvelle Technique d'Anesthésie intraveineuse non barbiturique.
Anesth. et Analgê 16, 1022
12. Doenicke, A., W. Spiess: Analyses of the blood circulation after administration of propanidid.
Acta anaesth. scand. Suppl. 17 (1965), 53
13. Doenicke, A., J. Kugler, A. Schellenberger, Th. Gürtner, W. Spiess: Die Erholungszeit nach Narkosen mit Droperidol und Fentanyl.
Arzneim.-Forsch. 15, 269-271 (1965)
14. Doenicke, A., J. Krüme, J. Kugler, I. Klempa: Experimental studies of the breakdown of Epontol-determination in human serum.
Brit. J. Anaesth. 40, 415 (1968)
15. Doenicke, A., J. Kugler, A. Schellenberger, Th. Gürtner, W. Spiess: Die Erholungszeit nach Narkosen mit Droperidol und Fentanyl.
Arzneim.-Forsch. 15, 269 (1965)
16. Doenicke, A. u. W. Lorenz: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v.-Narkosen. Biochemische und klinische Aspekte.
Anaesthesist 19, 413 (1970)
17. Doenicke, A.: Vergleichende Serumcholinesteraseaktivitätsbestimmungen nach Barbiturnarkosen und Neuroleptanalgesie.
II. Bremer NLA-Symposium, 1964
18. Doenicke, A. u. St. Schmidinger: Fehler und Gefahren. Propanidid zur Einleitung der Neuroleptanalgesie.
Anaesthesist 19, 479 (1970)

19. Drost, R. u. F. Böhmert: Zur Anwendung der Neuroleptanalgesie in der Urologie.
III. Bremer NLA-Symposium 1966
20. Dudziak, R., M. Zindler u.a.: Gefahren und Komplikationen der Propanidid-Narkose.
Z.prakt.Anaesth. 6, (1969), 393
21. Duhm, B., W. Paul, H. Medenwald, K. Patzschke, L.A.Wegner: Tierexperimentelle Untersuchungen mit Propanidid -14 C.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4, 78 (1965)
22. Eichler, J., K. Kukulinus: Epontol-Narkose zur Einleitung der Neuroleptanalgesie.
Z.prakt.Anästh.Wiederbeleb. 3 (1968), 207
23. Frey, R., M. Düben, W. Wirth, H. Jamamura u. M. Zindler: Bericht über das Internationale Epontol^R-Symposium vom 10.-12.Juni 1971 in Scheveningen
Anaesthesist 20, 479 (1971)
24. Gemperle, M.: Verbesserung der postoperativen Hypoxie nach NLA.
II. Bremer NLA-Symposium, 1964
25. Gemperle, M.: Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme in Normothermie durch Neuroleptanalgesie.
II. Bremer NLA-Symposium 1964
26. Gemperle, M.: Einfluß der Neuroleptanalgesie auf das cardiovascular System.
Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz. Ges.f.Anästhesie, Zürich 1965
27. Gemperle, M.: Einfluß von Droperidol auf Hirn- und Nierendurchblutung.
Gemeinsame Tagung d.Dtsch.-Österr.-Schweiz. Ges.f.Anästhesie, Zürich 1965
- 28.
- Lorenz, W., A.Doenicke, R.Meyer, H.J.Reimann, J.Kusche, H.Barth, H.Geesing, M.Hutzel and B.Weissenbacher
Histamine Release in Man by Propanidid and Thiopentone?
Pharmacological Effects on Clinical consequences.
Brit.J.Anesth.(1972) 44, 355

28. Gemperle, M.: Behandlungsmöglichkeiten des Schockpatienten
 mit Droperidol.
 III. Bremer NLA-Symposium 1966.
29. Gemperle, M., G. Corssen u.a.: Neuroleptanalgesie und postoperative
 Phase.
 Diskussionsbeitrag
 Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz.
 Ges.f.Anästhesie, Zürich 1965
30. Gürtner, Th.: Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die Leberfunk-
 tion.
 Gemeinsame Tagung d.Dtsch.-Österr.-Schweiz.
 Ges.f.Anästhesie, Zürich 1965
32. Gürtner, Th., A. Doenicke, W. Spiess: Neuroleptanalgesie: Erfahrungen
 über Typ I, II und deren Kombinationen.
 Anästhesist 13, 183 (1964)
33. Gürtner, Th., G.W. Kreuzberg, A. Schellenberger, J. Fischer:
 Effects of Halothane an other anaesthetic
 agents on rat liver. A comparative morphologic
 and enzyme-histochemical study.
 III.World Congr. of Anesth., Sao Paulo 3:108 (1964)
34. Harrfeldt, H.-P.: Die derzeit gebräuchlichsten intravenösen Kurz-
 narkotika.
 Z.prakt.Anästh. Wiederbeleb. 3 (1968), 201
35. Harrfeldt, H.P.: Zum Zusammenhang von Todesfällen und Kompli-
 kationen mit Propanidid.
 Z.prakt.Anästh.Wiederbeleb. 5 (1970), 55
36. Henschel, W.F.: Die Entwicklung der NLA bis zu ihrer heuti-
 gen Stellung in der Anästhesie.
 II. Bremer NLA-Symposium 1964
37. Henschel, W.F.: Pharmakologie und Technik der Neuroleptanalgesie.
 Panel-Diskussion.
 Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz. Ges.
 f.Anästhesie, Zürich 1965

38. Henschel, W.F.: Fehler und Gefahren bei der Neuroleptanalgesie.
III. Bremer NLA-Symposium 1966
39. Henschel, W.F. u. M. Gemperle: Indikationen und Gegenindikationen der Neuroleptanalgesie.
Diskussionsbeitrag.
Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz.
Ges.f.Anästhesie, Zürich 1965
40. Henschel, W.F., G. Buhr: Kreislaufuntersuchungen während der Propandidnarkose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebungs 4, 227 (1965)
41. Hiltmann, R., H. Wollweber, W. Wirth, F. Hoffmeister: Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit nar-kotischer Wirksamkeit.
Anaesthesiologie und Wiederbelebungs 4, 1 (1965)
42. Janssen, P.: Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der NLA zur Anwendung kommenden Pharmaka.
II. Bremer NLA-Symposium 1964
43. Janssen, P.: A review of the chemical features associated with strong morphine - like activity.
Brit. J. Anaesthesia 34, 260 (1962)
44. Janssen, P.: On the pharmacology of analgetics and neuroleptics used for surgical anaesthesia.
1. Europ. Kongr. f. Anaesthesie, Symp. über Neuroleptanalgesie und Diskussionsbeitrag, Wien (1962)
45. Kreuscher, H.: Der Einfluß von Dehydrobenzperidol auf die Kontraktilität des Herzmuskels.
II. Bremer NLA-Symposium 1964
46. Kurz, H.: Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. pharmak. exp. path. 263, 233 (1969)

47. Lorenz, W., A. Doenicke, S. Halbach, J. Krumei, E. Werle:
Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei
Narkosen mit Propanidid.
Klin.Wsch. 47 (1969), 154
48. Lorenz, W., S. Halbach, J. Krumei, E. Werle: Histaminfreisetzung und
Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid
(Epontol^R).
Klin.Wschr. 47, 154 (1969)
49. Manz, R., G. Frank: Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol.
Anaesthesist 18 (1969), 223
50. Meyer, H.-J.: Zur Einleitung der Neuroleptanalgesie mit Pro-
panidid.
Therapiewoche 18, 1221 (1968)
51. Pütter, J.: Über den fermentativen Abbau des Propanidid.
Z.prakt.Anästh. 4, 160 (1965)
52. Pütter, J., H. Stockhausen: Neue pharmakokinetische Untersuchungser-
gebnisse über Epontol.
Bericht über das Internationale Epontol^R-
Symposium vom 10.-12.Juni 1971 in Scheveningen.
Anästhesist 20, 479 (1971)
53. Schellenberger, A., A. Doenicke u. Th. Gürtner: Erfahrungen mit der
Neuroleptanalgesie bei lang dauernden Operatio-
nen an Leberkranken.
III. Bremer NLA-Symposium 1966
54. Schellenberger, A., A. Doenicke u. Th.Gürtner: Klinische und tier-
experimentelle Untersuchungen zur Leberbela-
stung nach Neuroleptanalgesie.
Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz.
Ges.f. Anästhesie, Zürich 1965
55. Schellenberger, A., Th. Gürtner, A. Doenicke: Leberbelastung nach
Neuroleptanalgesie.
Gemeinsame Tagung d. Dtsch.-Österr.-Schweiz.
Ges.f.Anästhesie, Zürich 1965. Springer, Hei-
delberg

56. Schulte, P., W.u.H. Zimmermann: Unerwünschte Wirkungen bei Behandlung mit Neuroleptika in Kombinationspräparaten.
Med.Klin. 66 (1971) Nr. 48, 1644
57. Schumacher, W.: Zur Einleitung der Neuroleptanalgesie mit Epontol.
IV. Bremer NLA-Symposium 1969
58. Schütz, W.: 5 Jahre chirurgische Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie.
III. Bremer NLA-Symposium 1966
59. Spiess, W., A. Doenicke: Moderne Kombinationsnarkose.
Diskussion eines in 11 751 Narkosen erprobten Verfahrens.
Z.prakt.Anästh. Wiederbeleb. 3 (1968), 140
60. Weese, H.: Pharmakologie des intravenösen Kurznarkotikums Evipan-Na.
Dtsch.med.Wschr. 2, 47 (1933)
61. Weese, H., W. Scharpf: Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel.
Dtsch.med.Wschr. 31, 1205 (1932)
62. Wirth, W., F. Hoffmeister: Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid. In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäure-Derivat Propanidid (Epontol^R), S.17
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965

Herrn Professor Dr.Doenicke danke ich
für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.
Schellenberger, der mir bei der Durch-
führung der Arbeit in besonders ent-
gegenkommender Weise behilflich war.

Lebenslauf

Am 16. Juli 1938 wurde ich als Sohn des Bundesbahn-Betriebsingenieurs Anton Schelle und seiner Ehefrau Rosl, geb. Rohmeder in Rosenheim geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule (1944-1948) trat ich im September 1948 in das Humanistische Gymnasium Rosenheim ein, wo ich im Sommer 1957 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung meiner Wehrpflicht begann ich im Sommersemester 1959 mit dem Studium der Pädagogik an der Pädagogischen Hochschule in München-Pasing. Im Wintersemester 1960 wechselte ich dann an die Universität München über und begann mit dem Studium der Humanmedizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1962, die ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1963 erfolgreich ab. Im Sommer 1966 bestand ich dann die ärztliche Prüfung. Von August 1966 bis März 1967 arbeitete ich an der Berufsgenossenschaftlichen Klinik "Bergmannsheil" in Gelsenkirchen-Buer, setzte dann meine Tätigkeit als Medizinalassistent an der Krankenanstalt Dr. May in Kreuth/Tegernsee fort und wechselte im März 1968 auf die Anästhesieabteilung des Städt. Krankenhauses Rosenheim über. Am 1.8.1968 erhielt ich die Approbation. Vom 1.8.68 bis 31.7.71 war ich auf der Anästhesieabteilung in Rosenheim tätig, ging dann an das Städt. Krankenhaus in Ingolstadt (1.8.71 - 31.3.72) und arbeite seit 1.4.72 auf der Anästhesieabteilung des Städt. Krankenhauses Bad Reichenhall, wo ich meine Ausbildung zum Facharzt für Anästhesie in diesem Jahre abschließen werde.

